

**Die Lipoidfraktionen und die in ihnen
veresterten Fettsäuren im Serum des Menschen
unter einer kohlenhydratreichen Formeldiät
mit unterschiedlicher Linolsäurezufuhr**

Lothar Musselmann

1971

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Die Lipoidfraktionen und die in ihnen veresterten
Fettsäuren im Serum des Menschen unter einer koh-
lenhydratreichen Formeldiät mit unterschiedlicher
Linolsäurezufuhr.

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lothar Musselmann
aus Wels

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 12.I.1971



A) Einleitung

Burr und Burr (1) konnten 1929/30 erstmals Linolsäure und Arachidonsäure als essentielle Nahrungsbestandteile für Ratten nachweisen. Im menschlichen Serum kommen diese essentiellen Fettsäuren in den drei Lipoidfraktionen, Cholesterinester, Phosphatide, Triglyceride in höheren Konzentrationen vor. Diese Konzentrationen werden durch die üblichen mitteleuropäischen Kostformen nicht beeinflusst.

Beim Studium der Literatur über den Lipoidstoffwechsel und speziell den Stoffwechsel der essentiellen Fettsäuren fällt auf, daß bemerkenswert wenige Daten aus exakten Versuchen am Menschen vorliegen. Die bisherigen Experimente hatten sich meist - wie in der Ernährungsforschung üblich - auf die Erzeugung von Mangelercheinungen konzentriert. Während das an Ratten verhältnismäßig leicht gelang (Burr und Burr, (1), waren beim Menschen selbst nach langer Fettarmer Ernährung keine Mangelsymptome nachweisbar. Als Erklärung dafür gibt Holmann (2) an, daß beim Erwachsenen das Reservoir an Linolsäure mit ca. 500g zu groß sei, um mit den üblichen Ernährungsversuchen eine Linolsäureverarmung herbeizuführen.

Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen Beobachtungen von Hansen und Wiese (3, 4, 5) u. a. die von Symptomen des EFA-Mangels an Säuglingen berichten, welche innerhalb weniger Wochen nach Verabreichung einer linolsäurefreien Diät auftreten. Obige Autoren konnten zeigen, daß im Neugeborenen-serum eine andere Fettsäurezusammensetzung vorliegt als im Erwachsenen-serum. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographischen Untersuchungen konnten Zöllner und Wolfram (6) eine deutliche Verminderung der Dienfettsäuren und eine Vermehrung der Tri- und Tetraensäuren im Nabelschnurblut nachweisen. Wenn man noch berücksichtigt, daß Säuglinge ein geringes Reservoir an Depotfett haben, können diese Ergebnisse eine plausible Erklärung für die beobachtete Linolsäureverarmung abgeben. (7,8)

Die aufgetretenen Mangelercheinungen waren charakterisiert durch Trockenheit der Haut mit Schuppung, Verdickung und späterer Intertrigo. Als histologische Veränderungen imponierten Akanthose und Hyperkeratose. Entsprechende Erscheinungen hatten auch Burr und Burr (1) bei ihren Rattenversuchen beschrieben. Von Bedeutung ist noch, daß bei Fettmangelzuständen stets eine Verminderung der Di- und Tetraensäuren auftrat, die mit einer Vermehrung der Triensäuren im Serum einherging. (6,10)

Als Ursache für die unterschiedliche Zusammensetzung der Serumlipide von Mutter und Kind kommen nach Zöllner in Frage (7):

- a) Andersartige Enzymmuster des Neugeborenen,
- b) das Vorwiegen eines anderen Organs für die Biosynthese von Lipidfettsäureestern oder
- c) Besonderheiten in der Fetalernährung.

Am meisten Anhaltspunkte lassen sich für die letztere Annahme finden.

Hagermann und Villee (10) wiesen einen bevorzugten diaplacentaren Transport von Kohlenhydraten nach.

Zöllner und Wolfram (6) nahmen im Hinblick auf Untersuchungen von Johnston et al. (11) über die placentare Undurchlässigkeit für trans-konfigurierte ungesättigte Fettsäuren an, daß die Placenta für essentielle Fettsäuren nur begrenzt durchlässig sei.

Daraus resultiert also eine einseitige Energieversorgung des fetalen Stoffwechsels durch Kohlenhydrate. Zahlreiche Befunde (Hirsch und Goldrick (12)) weisen auf einen direkten oxydativen Abbau der Glucose über Pentosephosphat (Siperstein (13)) und einer vermehrten Bereitstellung von Bausteinen für die Synthese von gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren hin, die zu einer relativen Abnahme der Linolsäure führen können.

All diese Untersuchungen führen zu der allgemeinen Anerkennung der Linolsäure als einem essentiellen Nahrungsbestandteil. Tatsächlich ist ihre essentielle Natur aber lediglich für den Säugling bewiesen.

Immerhin konnten jedoch in neueren Ernährungsversuchen an gesunden Erwachsenen ähnliche charakteristische Änderungen in der Zusammensetzung der Gesamtfettsäuren verifiziert

werden, wie sie von Hansen und Wiese (3) parallel zu den Mangelercheinungen bei Säuglingen gefunden wurden. Diese Änderungen haben sich in mehreren Versuchen als zuverlässiger Indikator für einen EFA-Mangel erwiesen.

Solche Versuche mit stoffwechselgesunden Erwachsenen wurden bisher durchgeführt von Hirsch et al. (14), Akrens und Spritz (15), Fairhurst und Waterhouse (16), sowie MacDonald und Braithwaite (17). Sie alle erzielten durch kohlenhydratreiche Ernährung sowohl eine Änderung der Plasmalipoidkonzentrationen, als auch eine Verteilungsänderung der in ihnen enthaltenen Fettsäuren.

1966 berichteten Zöllner, Wolfram und Londong (18) einen Abfall der Linolsäure in den Cholesterinestern und Phosphatiden von zwei Versuchspersonen, die 25 Tage lang fettarm (2,3 Cal%) und kohlenhydratreich (75-86 Cal%) ernährt worden waren. Sie bedienten sich dabei keiner reinen Formeldiät sondern verabreichten neben einer Aufschwemmung von Proteum und Dextropur ein Linsengericht und Obst ad Libitum.

Um der Frage auf den Grund zu gehen, ob der Zuckerüberschuß oder ein evtl. EFA-Mangel (od. u.U. beide Faktoren) die Ursache der Verschiebung der Fettsäurereaktion sind, führten Zöllner, Wolfram und Malled (19) u.a. 1966 einen ähnlichen Versuch unter exakteren Bedingungen durch: Zu einer reinen Formeldiät aus Glucose und Proteum (KH = 81 Cal%; Prot. = 15 Cal%) setzten sie 4 Cal% Linolsäurearmes Cocosfett bzw. Linolsäurereiches Maiskeimöl zu, so daß sich im ersten Fall ein Linolsäuregehalt von 0,05 Cal% und im zweiten Fall von 2,4 Cal% ergab.

Auch hier wiesen die Ergebnisse in dieselbe Richtung: Sie fanden bei allen Versuchspersonen ein Absinken der Gesamtlipoide, das vor allem zu Lasten der Cholesterinester und Phosphatide ging. Ein relativer Abfall der Linolsäure wurde jedoch nur bei den mit 0,05 Cal% Linolsäure versorgten Versuchspersonen festgestellt.

B) Problemstellung

Durch die Verwendung reiner Linolsäure und Ölsäure als Äthylester konnten noch exaktere Versuchsbedingungen geschaffen werden. So war es möglich, der Formeldiät genau dosierte Mengen von Linolsäure zuzusetzen, um Aufschluß zu bekommen über die erforderliche Mindestmenge, die in der Lage ist, die Linolsäurekonzentration in den Serumlipoiden konstant zu halten.

Ferner sollte der Einfluß einer kohlehydratreichen Diät, deren Kohlenhydratanteil aus reiner Glucose bestand, auf die Serumspiegel der einzelnen Lipoidfraktionen untersucht werden.

Wie schon bei Zöllner, Wolfram und Masledj (19) wurde versucht, den Kohlenhydratbedarf möglichst weitgehend durch reine Glucose zu decken, um den möglichen Einfluß verschiedenartiger Kohlenhydrate auf den Lipoidstoffwechsel auszuschalten.

C) Material und Methoden

Versuchspersonen:

Sechs klinisch und anamnestisch gesunde Versuchspersonen nahmen an dem Ernährungsversuch teil. Angaben zu diesen Versuchspersonen: siehe Tabelle 1.

Formeldiät:

Als Nährstoffquellen dienten Sprühhagemilchpulver, Glucose (Dextropur) und Linolsäure- bzw. Ölsäureäthylester.

Die Analyse des Sprühhagemilchpulvers ergab einen Proteingehalt von 35%, einen Fettgehalt von 0,5% und einen Gehalt von 23,5% gebundener Glucose. Dextropur besteht zu 99,5% aus Glucose.

Diese Nahrungsmittel wurden in Form einer Aufschwemmung in Wasser täglich vorbereitet und in Pergapackungen an die Versuchspersonen verteilt. Der Aufschwemmung wurden lediglich noch Mineralsalze zugesetzt. Vitamine wurden in Form von Supradynkapseln bzw. Brausetabletten zugeführt, deren gaschromatographische Analyse keinen nennenswerten Gehalt an Linolsäure zeigte.

Eine durchschnittliche Tagesration von 2000 Cal. entsprach:

KH	81,4 Cal%	1622,8 Cal	427,05 g
Protein	15,03 Cal%	300,6 Cal	75,15 g
Fett	3,26 Cal%	65,2 Cal	7,01 g

Diese Diät wurde für die ganze Dauer des Versuchs in konstanter Zusammensetzung verabreicht. Die zur isokalorischen Ernährung erforderliche Menge wurde für jede Versuchsperson vor Beginn des Versuchs nach Thannhäuser (20) berechnet.

Als einziger Faktor (!) wurde die tägliche Linolsäurezufuhr variiert:

Vp 1,2 und 3 erhielten 0 g/Tag = 0 Cal%

Vp 4 und 5 erhielten 5,13 g/Tag = 2,53 Cal%

Vp 6 erhielt 2,56 g/Tag = 1,26 Cal%

Diese Linolsäuremengen wurden jeweils mit Ölsäureäthylester auf 2,53 Cal%/Tag ergänzt.

Methodik:

1) Blutentnahme:

Blut wurde am 1., 8., 15., 23. und 31. bzw. 32. Tag aus der v. cubitalis entnommen, nachdem die Versuchspersonen über Nacht 10 bis 12 Stunden nüchtern geblieben waren.

Als Anticoagulans wurde EDTA (Äthyldiamintetraacetat) zugesetzt.

Nach dem Zentrifugieren wurde das Plasma abpipettiert.

2) Lipoidextraktion aus dem Plasma:

Für alle in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden Plasmalipoidextrakte verwendet, die mit der von Sperry (22) beschriebenen Modifikation der Methode von Folch zur Herstellung von Lipoidextrakten aus Plasma gewonnen wurden.

Das Prinzip dieses Verfahrens besteht in einer Extraktion der zu untersuchenden Lipide mit Chloroform-Methanol im Verhältnis 2:1 (V/V) und in einer Reinigung des Chloroform-Methanol-Gemisches von nicht-lipoiden Beimengungen mit einer 0,02%igen wässrigen CaCl_2 -Lösung, die gleichzeitig eine Phasentrennung in eine obere Wasser-Methanol-Phase und eine untere lipoidhaltige Chloroformphase bewirkt.

Alle verwendeten Reagenzien waren von p.a. Qualität.

3) Quantitative Cholesterinbestimmung:

Aus der unteren Phase eines Folch-Sperry-Extraktes wurde das Gesamtcholesterin nach Zak und Mitarb. (5) photometrisch ermittelt. Diese Technik basiert auf einem Farbkomplex, den das Cholesterin mit Eisen-III-Chlorid, Eisessig und Schwefelsäure bildet (sog. Lifschütz-Reaktion). Sie erfaßt neben dem freien allerdings auch das veresterte Cholesterin, sodaß bei der Bestimmung des freien Cholesterins dieses zunächst durch Digitonin-Fällung isoliert werden muß. Die Menge der Cholesterinester wird aus der Differenz zwischen gesamtem und freiem Cholesterin ermittelt.

4) Quantitative Bestimmung der Phosphatide:

Der Lipoidphosphor wird nach Veraschung des trockenen Lipoidrückstandes nach Bartlett (23) über Phosphormolybdänblau photometrisch bestimmt.

Der Phosphatidgehalt wird aus dem Lipoidphosphor durch Multiplizieren mit dem Faktor 25 ermittelt.

5) Dünnschichtchromatographie:

Die Dünnschichtchromatographie nach Stahl (24) wurde lediglich dazu benutzt, die Reinheit der Lipoidfraktionen nach Säulenchromatographie zu überprüfen.

6) Gaschromatographie:

Bei der gaschromatographischen Bestimmung der Fettsäuren (Zöllner und Eberhagen (25)) aus Cholesterinestern, Triglyceriden und Phosphatiden des Plasma wurde in folgenden Schritten gearbeitet:

- a) Aus einem Folch-Sperry-Extrakt wurden die drei erwähnten Lipoidfraktionen durch Säulenchromatographie isoliert.
 - b) Die Fettsäuren der Cholesterinester, Triglyceride und Phosphatide wurden in die Methylester übergeführt und
 - c) wieder auf der Säule chromatographiert, um die Fettsäuremethylester zu isolieren.
 - d) Mit Hilfe der Gaschromatographie wurden die Fettsäuremethylester getrennt und
 - e) nach Hydrierung und erneuter Gaschromatographie
 - f) die Anteile der einzelnen Fettsäuren in Relativprozenten berechnet. Die Kennzeichnung der Fettsäuren erfolgt nach Dole et al. (26). Die Zahl der C-Atome ist dabei vor, die der Doppelbindung hinter dem Doppelpunkt angegeben.
- Zu a) Trennung der Lipoidfraktionen Cholesterinester (CE) Triglyceride (TG) und Phosphatide (P):

Nach mehreren Vorversuchen mit Kieselgelgemischen verschiedener Korngrößen hat sich ein Kieselgel der Firma Merck mit der Korngröße 0,05 - 0,20 mm für die Säulenchromatographie am besten bewährt.

Durchführung:

Ein selbst hergestelltes Glasrohr (Abmessungen 250x11 mm) wird mit 4 bis 5 g obengenannten Kieselgels, das in 5 bis 10 ml Petroläther (KP 50-70 Grad, Riedel de Haen) aufgeschwemmt wurde, bis zu einer Höhe von 10 bis 12 cm gefüllt. Die untere Öffnung des Rohres wird vorher mit einem Glasnagel, einer Schicht Glasperlen (2-3 mm) und einer Scheibe Filterpapier für Kieselgel undurchlässig gemacht. Über die Kieselgelsäule wird auch eine Scheibe Filterpapier eingeführt und die Kieselgelsäule mittels eines Glasstabes zusammengepreßt.

Das Konzentrat einer bekannten Menge Sperry-Extrakt aus dem Serum (20 - 30 mg Gesamtlipoide) wird vorsichtig auf die

Säule aufgetragen und dann mit 10 ml Petroläther die Innenwand des Glasrohres gewaschen. Die Eluierung vollzieht sich bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 80 bis 100 ml/h nach dem folgenden Schema:

Fraktion	Elutionsmittel	Menge (ml)	Eluierte Komponente
1	Petroläther	10	Vorlauf
2 + 3	5% Äther in Petroläther	40-60	Cholesterinester Triglyceride
3 bis 8	1% Methanol in Chloroform	100	Freies Cholesterin Diglyceride Monoglyceride
9 bis 11	1% Chloroform in Methanol	50	Kephaline
	Reines Methanol	100-150	Phosphatide

Die Reinheit der Lipoidfraktionen wird dünnschichtchromatographisch (25) kontrolliert. Dazu werden 0,05 - 0,1 ml aus jeder der 20 ml-Fractionen auf eine 20 x 20 mm große, mit Kieselgel beschichtete Platte aufgetragen. Die Dünnschichtplatten entwickelt man einmal aufsteigend mit einem Gemisch aus Petroläther, Methyläthylketon und Eisessig, 95 : 4 : 1 (V/V/V) (25). Die Chromatogramme besprüht man mit 50%iger Schwefelsäure und erhitzt sie auf 160 Grad im elektrischen Ofen. Es ergibt sich, daß die Cholesterinester gleich in den ersten 30 bis 40 ml 5%igen Äthers in Petroläther erscheinen. Die Triglyceride, Diglyceride und das freie Cholesterin erscheinen in der Chloroform - Fraktion. Mit dem Lösungsmittelwechsel von Chloroform auf Methanol erscheinen zuerst die Kephaline, die aber nicht mit Sicherheit identifiziert werden konnten. Die Phosphatide brauchen 120 bis 200 ml Methanol bis zum völligen Verschwinden aus der Kieselgelsäule.

Zu b) Umesterung:

Die Lipoidfraktionen Cholesterinester, Triglyceride und Phosphatide werden nach Eberhagen (27) in 10 ml Methylacetat gelöst und mit 20 ml einer 5%igen wasserfreien methanolischen Salzsäure versetzt. Eventuell auftretende Trübungen verschwinden beim Kochen im Rückfluß (1 1/2 bis 2 Std. bei 70 Grad). Nach Abkühlen werden die Lipide durch Äther-Petroläther 1:1 (V/V) der Lösung entzogen, mit Aqua dest neutralgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Zu c) Abtrennung der Fettsäuremethylester:

Die eingeeengten Substanzen trennt man erneut über eine Kieselgelsäule (siehe a) nach folgendem Schema:

Fraktion	Elutionsmittel	Menge ml	Eluierte Komponente
1	Petroläther	20	Vorlauf
2	5% Äther in Petroläther	50	Fettsäuremethylester
3	Reines Chloroform	50	freies Cholesterin, bei den Phosphatiden nichts

Zu d) Gaschromatographische Analyse der Fettsäuremethylester:

Das mit dem Argondetektor ausgerüstete Modell 840 der Firma Packard Instrumente Co., USA, wurde für die Trennung der Fettsäuremethylester aus den Fettsäuremethylestergemischen der Cholesterinestern (CE), Triglyceride (TG) und Phosphatide (P) benutzt.

Als Säulenfüllung wurde in der Apparatur 20% Bernstein-säure-Äthylen-Glycol-Polyester auf Chromosorb, modifiziert nach Craig und Murphy (27) hergestellt, benutzt. Wie alle polaren Phasen gewährleistet dieser Polyester eine vollständige Trennung der ungesättigten Fettsäuren gleicher Kettenlänge. Die Substanzen wurden als 1 bis 2%ige Lösung in Chloroform mit Mikroliterspritzen der Firma Hamilton u. Co., Whitter/Cal., USA, injiziert und unter folgenden Bedingungen chromatographiert:

Säulentemperatur	195 bzw. 174 Grad
Probeverdampfer	270 bis 280 Grad
Detektorverdampfer	210 Grad
Trärgas	Argon
Druckabfall längs der Säule	1,5 bis 1,7 kg/qcm
Durchflußgeschwindigkeit	100 bis 120 ml/min
Säulenabmessungen	180 x 0,4 bis 0,6 cm

Zu e) Hydrierung der Fettsäuremethylester

Die C=C-Doppelbindungen der in 5ml Methanol gelösten Fettsäuremethylester werden in einem mit Wasserstoff gefüllten System (Hydrierungsapparatur nach Eberhagen) 1-2 Std. unter leichtem Rühren hydriert (25). Als Katalysator wird eine kleine Spatelspitze Palladiumkohle der Firma Fluka, Buchs/Schweiz zugegeben. Nach Filtrieren und Einengen wird ein zweites Chromatogramm der hydrierten Substanz hergestellt.

Zu f) Auswertung der Chromatogramme:

- Qualitativ

Zur Identifizierung der einzelnen "peaks" zeichnet man auf halblogarithmisches Millimeterpapier die Retentionsvolumina der aus dem hydrierten Chromatogramm leicht erkennbaren gesättigten Fettsäuren gegen die Anzahl ihrer C-Atome ein. Die Verbindungslinie zwischen den ermittelten Punkten ergibt nach James und Martin (28) eine Gerade, auf der bestimmte Werte den logarithmischen Retentionsvolumina der übrigen Gipfel entsprechen.

Für die "peaks" der einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren geht man wie folgt vor: Man zeichnet die Verbindungslinie zwischen den leicht erkennbaren 18:1, 18:2 "peaks" und führt eine Parallele dazu durch den 20:0 bzw. 22:0 Punkt. Aus einer bei Eberhagen (25) angegebenen Tabelle können diese Werte mit den jeweils zugehörigen relativen Retentionsvolumina abgelesen und die Banden identifiziert werden.

- Quantitativ

Zuerst werden die relativen Anteile der einzelnen hydrierten Substanzen ermittelt, und zwar aus den Flächeninhalten der Dreiecke, die aus den Wendepunktangenten und der Grundlinie der einzelnen "peaks" gebildet werden. Unter der Bedingung, daß die Substanzgemische im Chromatographen

quantitativ verdampfen und alle enthaltenen Fettsäuren erkennbar registriert werden, wird die Summe aller Flächeninhalte gleich 100% gesetzt. Man überträgt dann die relativen Anteile der Fettsäuren nach Hydrierung auf die entsprechenden, bereits identifizierten Fettsäuregruppen des ursprünglichen Chromatogramms und berechnet bei letzterem die prozentuale Verteilung der Säuren gleicher Kettenlängen, aber unterschiedlicher Anzahl an Doppelbindungen. Da die Bandenfläche eines Fettsäure-"Peak" der eingespritzten Substanzmenge zwar proportional ist, die gleiche Menge verschiedener Fettsäuren in einem Chromatogramm aber nicht gleich ist, müssen bei der quantitativen Auswertung noch Korrekturfaktoren berücksichtigt werden (29).

D) Ergebnisse:

Die Ernährung mit der Formeldiät wurde von den Versuchspersonen relativ gut vertragen. Alle sechs Probanden hatten, abgesehen von gelegentlichen Durchfällen und einer gewissen Adynamie keine wesentlichen Beschwerden. Sie waren ausnahmslos in der Lage, ihre üblichen Alltagsleistungen zu vollbringen. Ein Gewichtsverlust (bis zu 3 kg) war bei keinem von ihnen zu vermeiden gewesen (s. Tabelle). Man muß annehmen, daß er zum Teil auf Wasserverlust und zum Teil durch unterkalorische Ernährung zustande kam. Letztere erklärt sich wohl auch durch die relative Inappetenz, die von der reizlosen Formeldiät verursacht wurde.

Körpergewicht der Versuchspersonen siehe Tabelle 1:

1) Das Verhalten des freien Cholesterins, des Gesamtcholesterins und der Phosphatide.

a) Das freie Cholesterin (Tabelle 3)

Bei allen sechs Versuchspersonen zeigte der Gehalt des Serums an freiem Cholesterin während der Formelernährung einen deutlichen Abfall.

In allen Fällen liegt die stärkste Abnahme in der ersten Versuchswoche (bis zum 7. Tag). Bis zur zweiten Blutabnahme am 14. Versuchstag sinkt die Konzentration etwas langsamer ab. Im letzten Abschnitt des Experiments verlaufen die Cholesterinwerte unterschiedlich. Während bei einer Versuchsperson (VP I) nun ein leichter Anstieg des freien Cholesterins zu registrieren ist, sinkt er bei anderen weiter ab (Vp II, III, V). Bei Vp IV und VI hält er sich annähernd auf gleicher Höhe. Der Vergleich der graphischen Darstellungen 1, 2 und 3 ergibt keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der Kurven der Versuchspersonen mit 0 Cal.% Linolsäure gegenüber denen mit 1,5 bzw. 3 Cal.% Linolsäure. Nach Versuchsende steigen die Werte gleichmäßig steil an, erreichen jedoch bis zum 7. Tag noch nicht den Ausgangswert.

b) Das Gesamtcholesterin (Tabelle 4)

Im großen und ganzen verlaufen die Serumkonzentrationsänderungen des Gesamtcholesterins ziemlich parallel zu denen des freien Cholesterins. Eine Abweichung von dieser Tendenz zeigt

sich lediglich bei Vp II (0 Cal% Linolsäure), wo das Gesamtcholesterin in der Periode vom 14. bis zum 23. Versuchstag ansteigt, während das freie Chol. abnimmt.

c) Der Esterquotient:

Der Esterquotient hielt sich während des ganzen Versuchs in etwa auf gleicher Höhe

d) Die Phosphatide (Tabelle 5)

Das Bild der Serum-Konzentrationsänderungen ist bei den Phosphatiden etwas weniger gleichmäßig als beim Cholesterin.

Bei allen Versuchspersonen zeigte sich eine deutliche Konzentrationsverminderung dieser Fraktion, die in der ersten Woche des Versuchs rascher war und dann langsamer wurde. Es fiel auf, daß bei Vp I und II im letzten Versuchsabschnitt sogar ein Konzentrationsanstieg zu verzeichnen war. Bemerkenswert ist auch die insgesamt geringe Abnahme der Serumphosphatide bei Vp II. Nach Versuchsende stellten sich die Normalverhältnisse bei den Phosphatiden offensichtlich rascher wieder ein als beim Cholesterin. Bei der Kontrolle am 7. Tag nach Abbruch des Experiments hatten alle Versuchspersonen außer Vp VI ihre Ausgangswerte ganz oder annähernd erreicht.

2) Das Verhalten der Linolsäure (Tabelle 6-8)

a) Bei 0 Cal % alimentärer Linolsäure-Zufuhr:

Einen in etwa parallelen Verlauf der prozentualen Linolsäuregehalte in allen drei großen Lipoidfraktionen zeigt lediglich Versuchsperson II. Die Linolsäure nimmt bei ihr bis zum 7. Versuchstag stark, bis zum 14. mäßig ab, um dann bis zum Versuchsende am 23. Tag wieder leicht anzusteigen. Bei der Kontrolle 7 Tage nach Ende des Versuchs war der Ausgangswert bei den Phosphatiden wieder erreicht, bei den Cholesterinestern etwa unterschritten. Bei Vp I hielt der Abfall in der Cholesterinesterfraktion bis zum 23. Tag an. Bei der Nachkontrolle war der Ausgangswert leicht überschritten. In der Triglyceridfraktion zeigt Vp I nur eine geringe Abnahme der Linolsäure bis zum 14. Tag und eine fast vollständige Rückkehr zum Normalwert am 23. Tag.

Vp III zeigt nach anfänglicher Abnahme einen eigenartigen Anstieg der Linolsäure in den Cholesterinestern vom 7. zum 14. Tag, der gefolgt ist von erneutem Abfall bis zum 23. Tag. Dieser

"Gipfel" am 14. Tag findet sich auch in den Phosphatiden; allerdings etwas weniger ausgeprägt. In den Triglyceriden zeigt Vp III fast keine Änderung des L.S.-Gehaltes.

b) Bei 1,5 Cal. % alimentärer Linolsäure-Zufuhr:

Vp VI, die als einzige 1,5 Cal % Linolsäure bekam, zeigt in den Cholesterinestern ebenfalls den mehrfach beobachteten Linolsäureanstieg vom 7. bis zum 14. Tag nach anfänglichem steilem Abfall. Der Ausgangswert wird bis zum 7. Tag nach Ende des Versuchs nicht ganz erreicht (10 % darunter). In den Phosphatiden und Triglyceriden ist der Abfall bis zum Versuchsende ziemlich kontinuierlich und parallel. Bei der Nachkontrolle waren die Ausgangswerte wieder erreicht (Phosph.) bzw. leicht überschritten (Triglyceride).

c) Bei 3 Cal. % alimentärer Linolsäure-Zufuhr:

Entgegen unseren Erwartungen sank auch bei einer Zufuhr von 3 Cal % Linolsäure ihr Anteil an den Serumfettsäuren zunächst deutlich ab (bis zum 7. Tag etwa im selben Maß wie bei 0 und 1,5 Cal.%). Darauf folgt jedoch ein leichter Anstieg, sodaß die Werte am Ende des Versuchs höher liegen als bei den anderen Gruppen. Es entsteht der Eindruck, daß die Kurven die Tendenz haben, sich auf einem höheren Niveau um etwa 40-45 % einzupendeln.

Dies gilt jedoch nur für die Cholesterinester. Bei den Triglyceriden und Phosphatiden läßt sich kein eindeutiger Unterschied gegenüber den anderen Versuchspersonen (= Versuchsgruppen) feststellen.

Vergleicht man die Gruppen mit 0-, 1,5- und 3 Cal % - Linolsäure-Diät, dann kann man sagen, daß die relative Abnahme der Serumlinolsäure keinen deutlichen Unterschied zeigt zwischen 0 % und 1,5 %, während sie bei 3 Cal % Linolsäure in der Nahrung deutlich geringer ist.

3. Das Verhalten der anderen Fettsäuren (Tabelle 9 - 11)

a) Arachidonsäure:

Obwohl Arachidonsäure im Organismus bekanntlich aus Linolsäure synthetisiert wird, geht ihr relativer Serumgehalt in keiner Weise parallel mit der Linolsäure. Ihre geringen Schwankungen

sind unregelmäßig und lassen sich in keinen sinnvollen Zusammenhang mit der Diät bringen.

b) Ölsäure:

Der relative Ölsäuregehalt nimmt bei allen Versuchspersonen in allen Lipoidfraktionen zu. Auch hier sind die Änderungen aber in der Cholesterinesterfraktion am deutlichsten ausgeprägt. Ziemlich eindeutig läßt sich feststellen, daß der Anstieg bei den mit 0 Cal % Linolsäure versorgten Versuchspersonen am größten und bei den mit 3 % Cal % ernährten am geringsten war.

c) Palmitinsäure:

Zusammen mit der Ölsäure steigt auch die Palmitinsäure allgemein an, wobei man eventuell einen Zusammenhang mit dem Anstieg des Ölsäuregehaltes insofern erkennen kann, als eine geringere Zunahme der Ölsäure mit einer größeren Zunahme der Palmitinsäure einhergeht und umgekehrt.

d) übrige Fettsäuren:

Die Änderungen der übrigen Fettsäuren scheinen natürliche Schwankungen zu sein, die in keiner Beziehung zum Versuch stehen. Lediglich die Palmitinsäure zeigt ebenfalls noch einen gewissen Anstieg, der jedoch teilweise wegen des ungünstigen Retentionsvolumens dieser Fettsäure auf den Gaschromatogrammen schwer zu beurteilen ist. Auch die Eicosatriensäure zeigt keinen relativen Anstieg, wie er im Tierversuch bei Linolsäuremangel häufig beobachtet wurde.

D) Diskussion:

Schon aus früheren klinischen Erfahrungen ist das Absinken der großen Lipoidfraktionen bei fettarmer Ernährung bekannt. Insgesamt beobachteten wir einen etwas stärkeren Abfall der Phosphatide gegenüber den Cholesterinestern. Der Unterschied ist jedoch gering. Das Minimum an Serumlipoiden wurde in unserem Versuch bei einigen Versuchspersonen am 14. Versuchstag erreicht-, gefolgt von einem leichten Anstieg-, bei einigen setzte sich der Abfall bis zum letzten Versuchstag fort. Zöllner und Wolfram hatten bei ihren ersten Versuchen nur erstere Beobachtung gemacht (18).

Als Erklärung hierfür bieten sich zwei Möglichkeiten an:

- 1) Eine überschießende Regulation, die sich erst nach einigen Schwankungen auf einen Normalwert einpendelt. Man müßte dann annehmen, daß diese Schwankungen bei den einzelnen Individuen eine unterschiedliche Frequenz haben, und daß wir nur die "hochfrequenten", nicht aber die "niedrigfrequenten" Schwankungen mit unserer verhältnismäßig kurzen Versuchsdauer erfaßt haben.
- 2) Eine überschießende Regulation bei der einen Gruppe, eine kontinuierliche Einstellung auf den neuen Sollwert bei den anderen. Als weitere Ursache für das Abnehmen des Serumcholesterins könnte man noch an die verminderte Zufuhr von Cholesterin in der Nahrung denken. Keys et al. (30) konnten jedoch zeigen, daß eine Verminderung des Nahrungscholesterins auf die Hälfte nur eine Senkung des Cholesterinspiegels um 7 mg% bewirkt, während zwischen Gehalt der Nahrung an langkettigen Fettsäuren (gleich in welcher Form) und dem Serumcholesterin eine direkte Beziehung besteht.

Im Tierversuch an Ratten konnten Hill et al. (31) eine ähnliche strenge Korrelation zwischen Fettzufuhr und Cholesterinsynthese in der Leber nachweisen.

Die entscheidende Frage ist nun, ob die Ursache für die Abnahme der großen Lipoidfraktionen und vor allem für die beobachteten Änderungen des Fettsäurespektrums in den Lipoidfraktionen in der exzessiven KH-Zufuhr oder im Mangel an Linolsäure liegt.

Vor allem amerikanische Autoren haben mit umfangreichen Untersuchungen zu der Diskussion um den Einfluß der Kohlenhydrate auf den Lipoidhaushalt beigetragen. Dabei wurden sehr komplexe Zusammenhänge aufgedeckt.

Wintz et al. (32) beschrieben einen serumcholesterinsteigernden Effekt des Rohrzuckers gegenüber Traubenzucker. Unterschiedliche Reaktion der Serumlipide auf Rohrzucker und Stärke beobachteten Macdonald und Braithwaite (17). Sie fanden nach Rohrzuckerdiät einen Anstieg der Neutralfette, der nach Stärkediät ausblieb.

Neuere Untersuchungen von Anderson et al. (33), Shamma'A und de Kholido (34) und Mac Donald (35,36) ergeben dagegen übereinstimmend, daß Glucose, Fructose und Lactose keinen nennenswerten Einfluß auf den Cholesterinspiegel haben.

Zur Komplizierung der Verhältnisse trägt noch bei, daß Mac Donald (35) einen geschlechtlichen Unterschied im Lipidstoffwechsel fand, insofern als Männer bei der Umstellung von Rohrzucker auf Stärke oder Glucose mit einer Erhöhung, Frauen mit einer Erniedrigung der Phosphatide reagieren.

In unserem Versuch ist die vorherrschende Ursache für die Abnahme der Phosphatide und Cholesterinester wahrscheinlich die allgemeine Fettarmut der Nahrung (3 Cal %).

Verschieden starken Abfall des Cholesterins und der Phosphatide im Serum bei 0, 1,5 und 3 Cal % Linolsäurezufuhr konnten wir nicht feststellen.

Offenbar ist der von Nichamann et al. (37) beobachtete Serumlipidsenkende Effekt der Linolsäure nur im Bereich von höheren Linolsäuregehalten der Nahrung zu beobachten.

Inwieweit die Umstellung von normaler Ernährung auf die extrem glucosereiche Diät die Plasmalipide beeinflusst können wir mit unseren Ergebnissen nicht beurteilen, da der Vergleich mit anderen Kohlehydratdiäten fehlt.

Der Schwerpunkt unseres Interesses lag auf den Änderungen des Fettsäurespektrums der Serumlipide bei unterschiedlicher Linolsäurezufuhr. Wir mußten deshalb ein Standardisiertes KH verwenden um einen möglichen (nicht nachgewiesenen) Einfluß unterschiedlicher Kohlenhydrate auf dieses Fettsäurespektrum auszuschalten. Nur so konnten wir der Forderung genügen, sämtliche einwirkenden Faktoren konstant zu halten und nur eine Variable (= Linolsäurezufuhr) einzuführen.

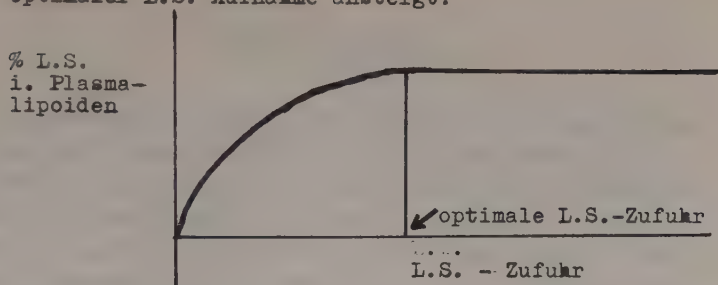
Als Ergebnis der parallellaufenden Versuche mit 0, 1,5 und 3 Cal.% Linolsäure kann man eindeutig erkennen, daß der Linolsäuregehalt der Serumlipide von der alimentären Zufuhr abhängt und eine Synthese aus Glucose oder der ersatzweise gegebenen Ölsäure unwahrscheinlich ist. Überraschend war die Feststellung, daß auch 3 Cal.% Linolsäure nicht ausreichen, um den normalen Serumspiegel zu erhalten - überraschend insofern, als Holmann u.a. (38) die erforderliche Minimalzufuhr an Linolsäure für den Menschen in der Größenordnung von 2 Cal.% annehmen. Sie wählten jedoch als Kriterium für die ausreichende Zufuhr das Verhältnis von Eicosatriensäure zu Arachidonsäure. Früheren Beobachtungen zufolge stieg nämlich im EFA-Mangel die Eicosatriensäure an, während die Arachidonsäure abfiel. Diese Erhebungen wurden zuerst im Tierversuch an männlichen Ratten und Schweinen gemacht (9). Aber auch die Untersuchungen von Wiese u.a. an Neugeborenen (39) bringen ganz ähnliche Ergebnisse.

Wir konnten jedoch weder einen Anstieg der Eicosatriensäure, noch einen Abfall der Arachidonsäure nachweisen. Das liegt sicher an der wesentlich zu kurzen Versuchsdauer, in der sich noch keine Mangelercheinungen ausbilden können. Es ist auch unwahrscheinlich, daß man mit dem Plasmalinolsäurespiegel als Kriterium dasselbe Phänomen erfaßt wie mit dem Verhältnis Eicosatriensäure zu Arachidonsäure. Überhaupt ist es eines der schwierigsten Probleme bei allen Nachforschungen über die Linolsäure, einen zuverlässigen Indikator für den Linolsäure-Mangel zu finden. Es kann auch noch nicht als gesichert gelten, daß die Plasmalipide ein echter Maßstab für Linolsäure-Mangel sind.

Ein weiteres Problem bei der Beurteilung unserer Versuche ist die Frage nach der Bemessung der täglichen Zufuhr. Bisher war es allgemein üblich, wie auch bei vielen anderen essentiellen Nahrungsfaktoren, die Linolsäure-Zufuhr in Cal% zu berechnen. Es müssen jedoch auch die anderen Möglichkeiten ventiliert werden, nämlich die Angabe in g-absolut, g/kg Körpergew./Tag und g/m^2 Körperoberfl./Tag.

Man müßte dabei als letztes Ziel anstreben, eine Beziehung zwischen tägl. Zufuhr und %-Gehalt der L.S. in den Plasmalipiden zu finden, die von einem Grundwert bei völliger L.S.-Abstinenz aus asymptotisch zu einem Sättigungswert bei

optimaler L.S.-Aufnahme ansteigt:



Tatsächlich haben die neuesten Untersuchungen von Mamedji (19) ergeben, daß man einer derartigen Relation am nächsten kommt, wenn die tägl. Zufuhr in g-absolut angegeben wird.

Zuletzt müßte man noch überlegen, ob die Messung des Linsäuregehalts in den Plasmalipoiden in relativ - % tatsächlich einer Angabe in absolut % vorzuziehen ist, wie wir es getan haben. Hier fällt jedoch die Entscheidung zugunsten der Angabe in relativ- % leicht, da sie sich beim Studium der Literatur eindeutig als die biologisch konstante Größe erweist, während der Absolut % - Gehalt größeren Schwankungen unterworfen ist. (2,6,10,19)

Zusammenfassung

=====

Sechs gesunde Versuchspersonen wurden 24 Tage lang mit einer kohlenhydratreichen (81,14 Cal %) fettarmen (3,26 Cal % entsprechend 7,01 g) Kost ernährt. Der Fettanteil setzte sich bei einer Versuchsperson aus 2,56 g Linolsäure und 2,56 g Ölsäure (entsprechend je 1,26 Cal %) zusammen, bei drei Versuchspersonen aus 5,13 g Linolsäure (entsprechend 2,53 Cal %) und 0 g Ölsäure. Dabei wurden die Plasmalipide hinsichtlich ihrer Gesamtkonzentration und ihres Fettsäurespektrums untersucht. Gesamtcholesterin, freies Cholesterin und Phosphatide sanken bei allen Versuchspersonen ab und stiegen nach Ende des Versuchs innerhalb von 8 Tagen wieder zur Norm an.

Der Linolsäuregehalt nahm sowohl in den Cholesterinestern als auch in den Phosphatiden und Triglyceriden des Plasmas ab. Dabei war die Abnahme bei den Versuchspersonen, die mit 0 g und 2,56 g Linolsäure versorgt wurden deutlich größer als bei denen, die 5,13 g Linolsäure bekamen. Am deutlichsten zeigten sich die Änderungen in der Cholesterinesterfraktion, am schwächsten waren sie bei den Triglyceriden ausgeprägt. Unverändert bleibt der Prozentgehalt der Arachidonsäure. Da die gesättigten und einfach ungesättigten C - 16 - und C - 18 - Fettsäuren anstiegen, muß man eine vermehrte Synthese derselben unter den vorliegenden Versuchsbedingungen postulieren.

A N H A N G

Tabellen und Abbildungen

Zeichenerklärung:

Vp = Versuchsperson

Vp 1: 

Vp 2: 

Vp 3: 

Vp 4: 

Vp 5: 

Vp 6: 

Tabelle 1: Daten der Versuchspersonen:

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)		Nahrungszufuhr (Cal/Tag)
				vorher	nachher	
Vp 1	männl.	23	180	67,5	64,5	3000
Vp 2	männl.	24	178	71,5	70,0	2500
Vp 3	weibl.	36	158	53,4	50,0	2000
Vp 4	männl.	24	187	74,5	72,5	2500
Vp 5	weibl.	22	168	63,2	59,4	1750
Vp 6	weibl.	23	157	47,7	45,8	2000

Tabelle 2: Gewichtstabelle

Tage	1	3	6	9	12	15	18	21	24
Vp 1	65,7	65,7	64,0	64,4	63,7	64,2	63,5	63,7	64,0
Vp 2	71,5	71,8	70,0	70,4	71,4	70,3	70,6	70,4	70,0
Vp 3	53,4	53,0	52,0	52,2	51,5	51,3	50,7	50,4	50,0
Vp 4	74,5	74,5	73,5	73,5	73,5	73,5	73,5	73,0	72,5
Vp 5	63,2	63,4	63,4	62,9	61,3	61,0	60,8	59,8	59,4
Vp 6	47,7	46,7	46,9	46,3	46,5	46,4	46,3	45,7	45,8

Tabelle 3: Das Verhalten des freien Serumcholesterins

Tage	0	7	14	23	7 n. Versuch	
Vp 1	45,39	24,56	15,51	20,14	30,62	mg %
Vp 2	50,10	37,77	30,47	29,02	37,02	mg% %
Vp 3	91,40	62,40	53,68	48,32	55,70	mg %
Vp 4	53,80	34,52	31,93	31,55	31,78	mg %
Vp 5	63,05	47,08	34,49	32,43	41,71	mg %
Vp 6	64,05	42,33	34,99	33,80	41,63	mg %

Tabelle 4: Das Verhalten des Gesamtcholesterins

Tage	0	7	14	23	7 n. Versuch	
Vp 1	172,10	92,30	77,54	80,56	129,29	mg %
Vp 2	193,30	130,20	129,40	137,90	164,46	mg% %
Vp 3	334,10	225,50	216,75	187,80	252,92	mg%
Vp 4	177,80	138,70	128,40	126,87	133,67	mg %
Vp 5	240,20	165,80	144,60	141,33	184,72	mg %
Vp 6	231,80	161,70	139,30	120,85	175,55	mg %

Tabelle 5: Das Verhalten der Serumphosphatide

Tage	0	7	14	23	7 n. Versuch	
Vp 1	186,17	141,92	97,37	118,78	191,29	mg %
Vp 2	207,36	182,68	175,18	176,75	197,15	mg %
Vp 3	296,51	247,72	227,27	210,82	302,70	mg %
Vp 4	245,83	174,81	172,88	170,79	208,10	mg %
Vp 5	269,42	210,51	195,14	173,90	245,99	mg %
Vp 6	286,35	217,90	205,90	201,13	214,41	mg %

Tabelle 6: Linolsäuregehalt der Cholesterinester in % der gesamten Cholesterinester-Fettsäuren

Tage	0	7	14	23	7 n. Versuch
Vp 1	49,1	37,3	31,6	24,9	57,8
Vp 2	48,8	34,2	23,6	28,5	56,3
Vp 3	52,8	32,7	40,3	32,8	58,8
Vp 4	52,5	29,1	42,5	37,8	57,5
Vp 5	55,9	39,9	33,2	46,3	52,9
Vp 6	48,5	15,2	35,1	27,5	39,5

Tabelle 7: Linolsäuregehalt der Phosphatide in % der gesamten Phosphatidfettsäuren

Tage	0	7	14	23	7 n. Versuch
Vp 1	22,0	18,4	24,1	13,5	23,4
Vp 2	23,9	12,4	9,9	12,9	23,3
Vp 3	22,3	17,5	21,3	19,1	25,9
Vp 4	27,1	-	15,3	17,6	29,1
Vp 5	26,8	22,7	19,2	21,6	23,0
Vp 6	22,4	17,0	12,1	19,4	21,6

Tabelle 8: Linolsäuregehalt der Triglyceride in % der gesamten Triglycerid-Fettsäuren

Tage	0	7	14	23	7 n. Versuch
Vp 1	13,0	10,4	7,1	8,0	11,5
Vp 2	20,9	7,7	6,5	9,8	12,0
Vp 3	16,4	14,6	14,2	14,5	17,2
Vp 4	24,4	18,7	13,3	14,5	14,1
Vp 5	11,8	15,0	14,2	13,3	11,0
Vp 6	12,6	12,1	10,0	7,2	17,0

Tab. 9 : Das Verhalten der Fettsäuren in den Cholesterinestern (%-Gehalt)

Vp	Tag	12:0	14:0	15:0	16:0	16:1	17:0	18:0	18:1	18:3	20:0	20:2	20:3	20:4	20:5	20:6	22:2
I	0	-	3,9	+	3,0	+	3,0	1,0	23,1	+	+	-	+	7,9	-	-	-
	7	-	3,0	+	3,5	+	3,5	0,9	33,5	+	-	-	-	8,5	-	-	-
	14	-	6,6	1,0	2,5	+	2,5	1,6	34,0	+	-	-	+	10,3	+	-	-
	23	-	2,8	0,8	4,3	+	2,3	1,0	46,5	+	+	+	1,1	7,2	+	-	-
	31	-	2,7	0,6	2,3	0,7	2,3	0,8	20,3	+	-	-	+	6,7	-	-	-
II	0	-	3,2	+	3,7	+	3,7	1,1	22,0	1,0	+	+	+	7,6	-	-	-
	7	-	3,0	+	3,8	+	3,8	1,4	34,8	2,2	-	-	-	10,7	-	-	-
	14	+	5,0	+	7,7	+	7,7	+	38,9	+	-	+	+	10,3	+	-	-
	23	-	3,8	+	5,3	+	5,3	0,4	40,2	+	1,6	+	+	9,0	+	-	-
	31	-	3,8	+	2,4	+	2,4	0,6	19,0	+	-	-	-	9,8	-	-	-
III	0	-	2,1	+	1,9	+	1,9	1,1	24,6	1,1	0,3	1,0	+	8,0	+	-	-
	7	+	6,0	+	4,6	+	4,6	2,8	26,5	+	-	-	-	4,8	-	-	-
	14	+	1,9	+	2,8	+	2,8	1,6	30,7	+	+	+	+	10,3	-	-	-
	23	7,4	4,8	0,4	3,5	+	3,5	0,6	23,4	+	+	+	+	10,7	+	-	5,4
	31	-	2,6	+	1,7	+	1,7	0,7	19,9	0,8	-	-	-	8,0	-	-	-
IV	0	-	3,4	+	3,2	+	3,2	0,7	14,8	5,5	+	1,0	0,7	10,6	1,9	-	-
	7	-	3,1	+	3,8	+	3,8	6,3	23,5	+	-	-	-	11,8	-	-	-
	14	-	5,0	+	4,4	+	4,4	0,8	23,8	-	-	-	-	10,0	-	-	-
	23	-	3,2	0,6	4,2	+	4,2	3,7	27,5	+	+	0,3	0,6	8,7	0,9	-	-
	31	-	5,5	+	2,8	+	2,8	+	17,2	+	-	-	+	8,7	+	-	-
V	0	-	2,7	+	3,3	+	3,3	0,7	20,0	+	0,6	0,3	0,5	7,0	+	-	-
	7	-	6,8	+	3,9	+	3,9	2,0	21,7	+	-	-	-	10,2	-	-	-
	14	-	4,3	+	4,4	+	4,4	3,0	29,1	+	+	0,3	1,3	8,6	0,8	+	+
	23	-	2,0	0,7	3,9	+	3,9	0,6	25,6	+	+	+	0,4	10,2	0,9	-	-
	31	-	2,1	+	4,1	+	4,1	0,5	23,3	+	+	+	0,4	5,5	0,8	+	+
VI	0	-	3,7	-	3,3	-	3,3	0,9	25,5	1,0	-	-	+	7,1	-	-	-
	7	6,7	13,6	+	1,3	+	1,3	11,1	40,4	+	1,5	-	-	2,1	-	-	-
	14	-	4,3	+	4,5	+	4,5	0,3	35,6	+	1,3	0,2	0,8	6,0	+	+	+
	23	-	3,3	0,4	6,1	1,0	6,1	1,0	36,9	2,4	+	0,3	1,1	11,3	1,2	-	-
	31	-	1,9	+	3,1	+	3,1	5,7	20,5	+	+	+	1,9	7,0	1,1	+	4,8

Tab. 19: Das Verhalten der Fettsäuren in den Phosphatiden (G - Gehalte)

Vp	Tag	12:0	14:0	15:0	16:0	16:1	17:0	18:0	18:1	18:3	20:0	20:2	20:3	20:4	20:5	20:6	22:2
I	0	-	2,2	0,3	25,2	1,8	0,9	12,2	15,5	+	0,3	-	2,9	8,7	8,1	-	-
	7	0,7	6,9	2,4	31,3	6,6	1,9	0,7	7,8	14,6	-	-	2,0	6,7	-	-	-
	14	0,6	3,5	0,7	23,6	3,3	+	7,7	24,8	+	-	+	1,8	5,7	+	+	3,3
	23	-	2,5	+	25,1	+	+	8,5	26,0	+	-	+	5,5	10,3	+	+	8,6
II	31	4,6	1,0	+	19,2	+	+	11,5	15,0	+	-	+	6,0	10,8	+	+	8,5
	0	0,2	1,5	+	16,9	1,4	0,8	13,4	14,6	+	+	-	3,0	14,6	-	-	9,7
	7	+	1,5	+	27,7	3,9	+	10,1	20,6	+	-	+	4,5	12,4	+	+	6,9
	14	-	3,1	+	21,8	2,7	+	10,5	22,6	+	-	+	5,7	14,7	+	+	9,0
III	23	-	1,4	+	29,1	+	+	8,1	22,0	+	-	-	5,9	11,9	+	+	8,7
	31	-	1,2	+	25,8	+	+	9,8	12,5	4,5	-	-	3,2	10,5	-	-	9,2
	0	-	1,0	+	21,3	0,4	0,6	13,2	13,5	+	+	-	+	17,4	-	-	10,3
	7	-	3,0	+	31,3	3,2	+	10,5	17,4	+	-	+	2,5	9,2	0,9	+	7,8
IV	14	-	1,8	0,4	20,8	+	+	7,6	23,2	+	+	+	2,0	9,4	1,6	1,4	7,5
	23	+	1,4	+	28,2	+	+	10,3	17,5	+	-	-	2,4	9,8	-	2,0	9,3
	31	-	1,0	+	23,8	+	+	12,0	13,8	3,5	-	-	2,5	10,2	+	-	7,3
	0	-	1,7	0,5	25,8	+	+	13,1	15,6	+	-	+	3,2	13,0	+	-	+
V	7	-	1,7	+	26,3	+	+	8,8	17,4	+	+	+	5,3	13,7	+	+	11,5
	14	-	1,5	+	30,1	+	+	9,8	16,3	+	-	+	4,0	9,9	+	2,0	8,8
	23	-	1,5	0,5	24,5	+	+	11,8	13,8	1,9	-	+	3,0	7,9	+	-	7,9
	31	-	1,5	+	25,8	+	+	13,1	15,6	+	-	+	3,2	13,0	+	-	+
VI	0	-	1,6	+	19,4	+	0,5	14,2	13,1	+	-	-	3,3	13,8	-	-	7,9
	7	0,5	1,8	+	27,9	+	+	8,9	14,3	+	-	+	2,9	14,0	+	+	7,2
	14	-	0,5	+	29,3	+	+	8,1	16,0	+	-	+	3,0	14,5	+	-	8,1
	23	-	2,0	0,3	25,4	+	+	8,8	17,3	+	-	+	2,9	14,5	+	+	8,7
VII	31	-	2,0	+	26,7	+	+	10,0	17,1	0,9	-	+	2,4	10,3	1,4	+	6,2
	0	-	1,5	+	26,4	+	0,6	13,2	15,4	+	+	-	2,6	10,9	-	-	7,0
	7	1,4	2,4	+	23,4	+	+	8,6	15,8	+	-	+	4,3	13,2	1,5	+	10,0
	14	1,1	3,8	+	27,1	+	+	8,2	18,5	+	-	+	7,3	12,2	+	+	9,7
VIII	23	-	1,9	+	31,8	1,0	+	10,0	23,4	+	-	+	5,4	10,2	+	+	5,9
	31	1,7	4,9	+	23,0	+	#	9,8	15,4	+	-	1,2	4,1	10,3	-	-	8,1

Tab. 14: Das Verhalten der Fettsäuren in den Triglyceriden (% - Gehalt)

Vp	Tag	12:0	14:0	15:0	16:0	16:1	17:0	18:0	18:1	18:3	20:0	20:2	20:3	20:4	20:5	20:6	22:?
I	0	-	4,7	+	21,7	6,3	+	2,5	51,8	-	-	-	-	+	-	-	-
	7	-	3,5	+	23,2	5,3	+	3,3	51,5	-	1,1	-	-	1,4	-	-	-
	14	-	6,5	+	17,5	4,8	+	3,1	57,1	+	-	-	-	3,9	-	-	-
	23	0,9	2,8	+	14,5	5,6	+	2,9	59,5	1,6	-	-	-	5,8	-	-	-
	31	+	8,4	+	22,0	5,7	+	5,5	41,3		-	-	-	4,0	-	-	-
II	0	-	3,9	+	15,8	3,5	+	4,6	45,5	-	2,2	-	-	3,6	-	-	-
	7	-	3,9	+	21,0	6,7	+	3,4	51,1	0,9	0,9	-	+	4,4	-	-	-
	14	0,7	4,4	+	20,5	5,7	+	1,6	56,4	+	-	-	-	4,2	-	-	-
	23	+	3,4	+	19,5	6,9	+	3,2	51,7	+	-	1,4	+	2,9	-	+	-
	31	-	4,7	+	20,4	4,0	+	5,4	45,4	1,6	-	-	-	6,5	-	-	-
III	0	-	5,2	+	19,8	4,2	+	4,7	46,2	-	1,4	-	-	2,1	-	-	-
	7	-	5,6	+	20,8	5,1	+	5,8	41,5	1,1	+	-	-	5,5	-	-	-
	14	++	3,7	+	19,2	4,8	+	3,7	50,6	+	-	-	-	3,8	-	-	-
	23	+	4,4	+	21,6	4,8	+	3,0	48,5	+	-	-	-	3,2	-	-	-
	31	0,7	3,1	+	16,8	3,8	+	4,0	49,4	1,5	-	-	-	3,5	-	-	-
IV	0	-	4,8	+	14,5	3,5	+	3,8	42,0	1,3	+	2,0	1,3	1,5	-	-	-
	7	-	5,0	+	19,3	4,8	+	3,4	44,0	-	2,0	-	-	2,8	-	-	-
	14	0,4	5,1	+	19,0	6,6	+	3,2	44,8	2,0	-	+	+	3,6	-	-	+
	23	+	3,5	+	20,3	6,1	+	3,2	47,2	1,5	-	-	-	3,7	-	-	+
	31	+	7,7	+	20,2	3,8	+	5,2	41,8	2,0	-	-	-	5,2	-	-	-
V	0	+	8,0	+	30,7	5,1	+	6,0	36,3	+	+	-	-	2,1	-	-	-
	7	+	5,4	++	21,9	5,1	++	4,8	41,2	+	-	-	-	6,6	-	-	-
	14	-	3,3	+	20,0	6,0	+	4,2	38,5	1,4	-	+	1,2	5,5	+	5,7	-
	23	+	3,4	+	21,9	5,4	+	3,0	47,2	1,8	-	-	-	4,0	-	-	-
	31	-	4,1	+	20,2	5,5	+	4,7	48,5	1,5	-	1,2	-	3,3	-	-	-
VI	0	-	4,8	+	19,8	3,8	+	4,4	50,7	1,4	+	-	-	2,5	-	-	-
	7	0,3	4,7	++	21,0	5,0	++	3,6	49,4	+	-	-	-	3,9	-	-	-
	14	-	4,3	+	21,5	7,2	+	2,3	52,2	+	-	-	-	2,5	-	-	-
	23	+	4,2	+	22,6	7,2	+	3,0	50,1	+	-	+	-	5,7	-	-	+
	31	0,6	6,0	+	19,0	3,9	+	4,8	32,9	2,3	-	-	+	8,3	-	-	5,2

mg%

100

Abb. 1: Das Verhalten des freien Serumcholesterins

50

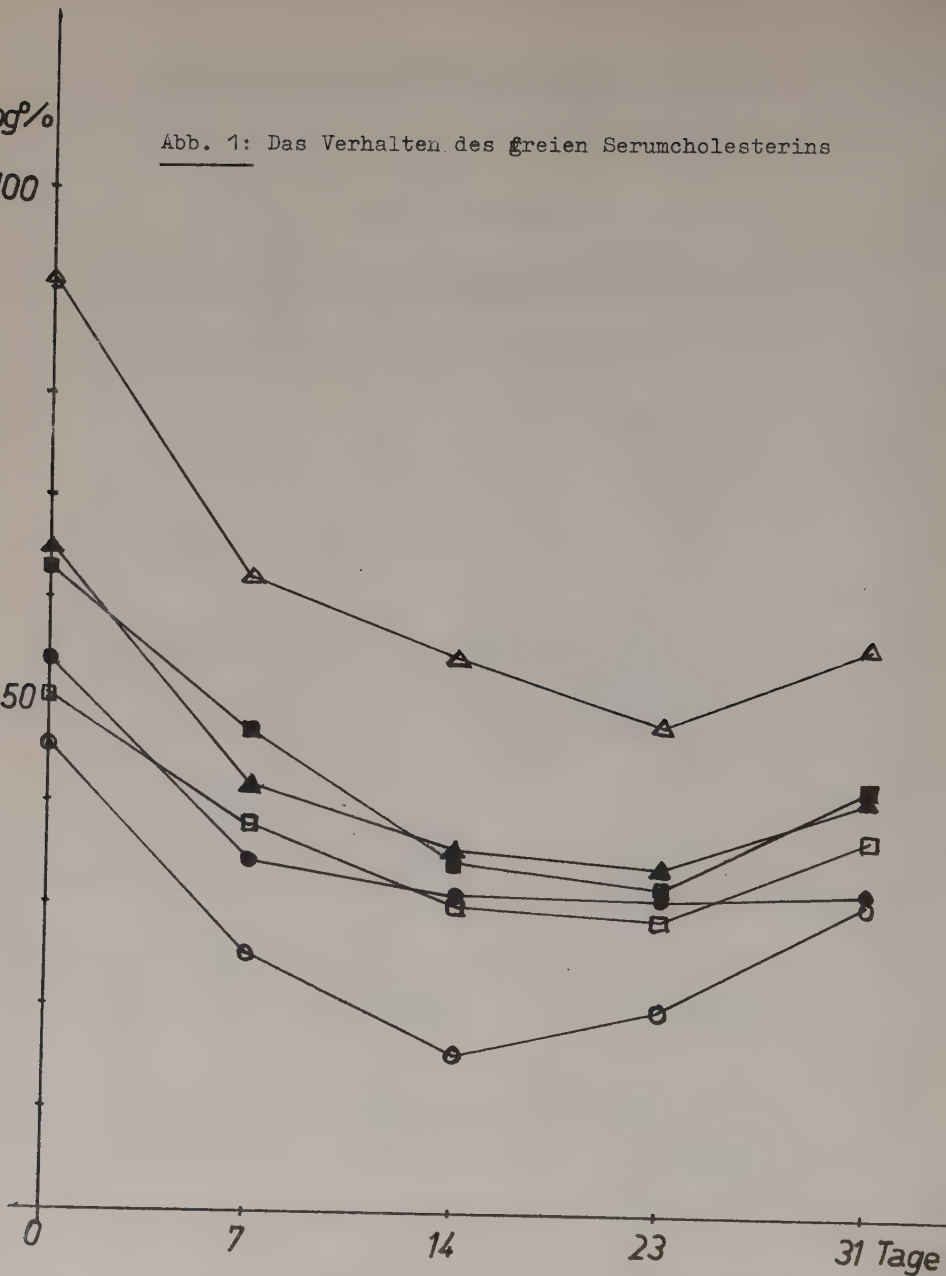
0

7

14

23

31 Tage



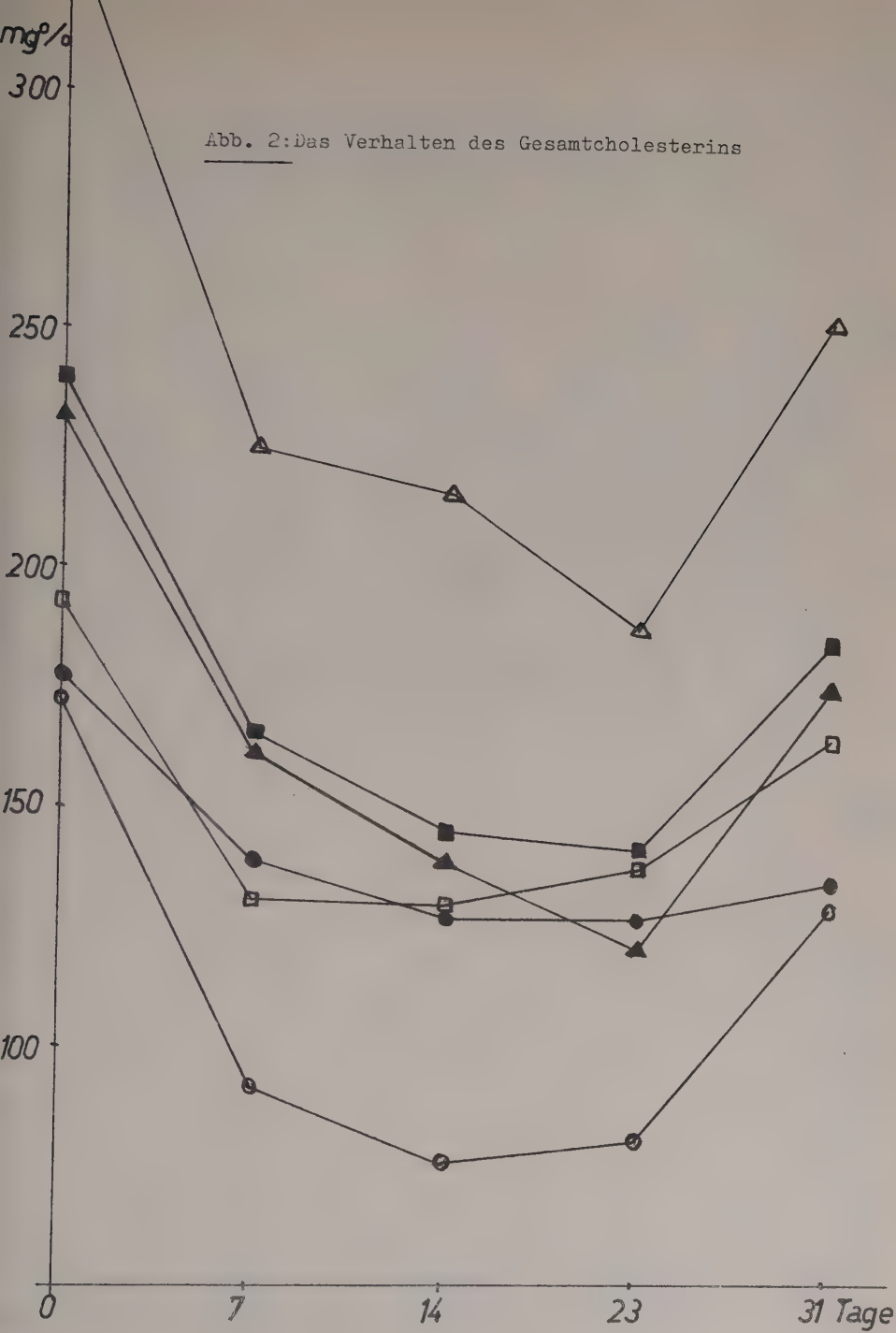


Abb. 3: Das Verhalten der Serumphosphatide

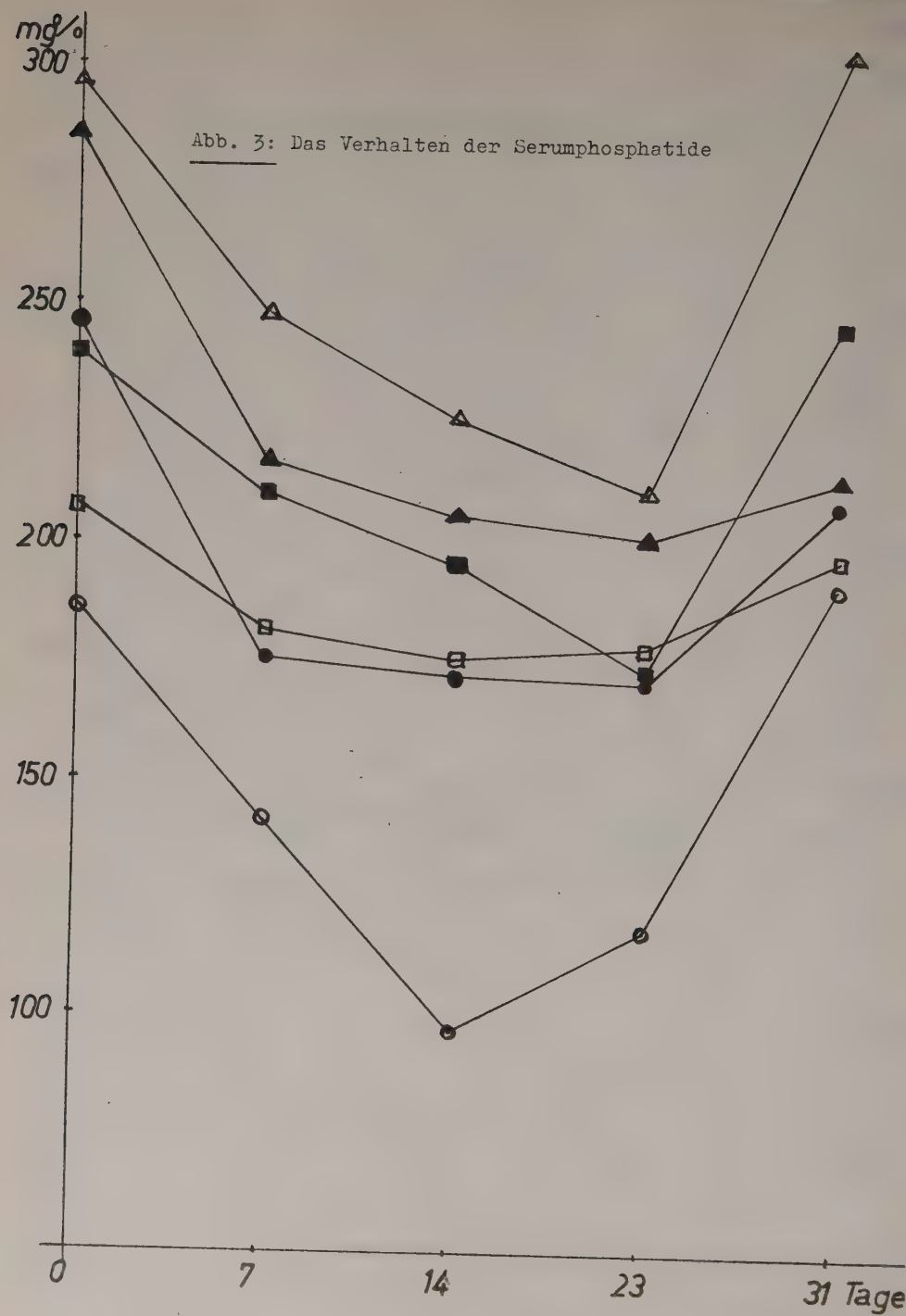


Abb. 4 : Linolsäuregehalt der Phosphatide in % der
gesamten Phosphatidfettsäuren

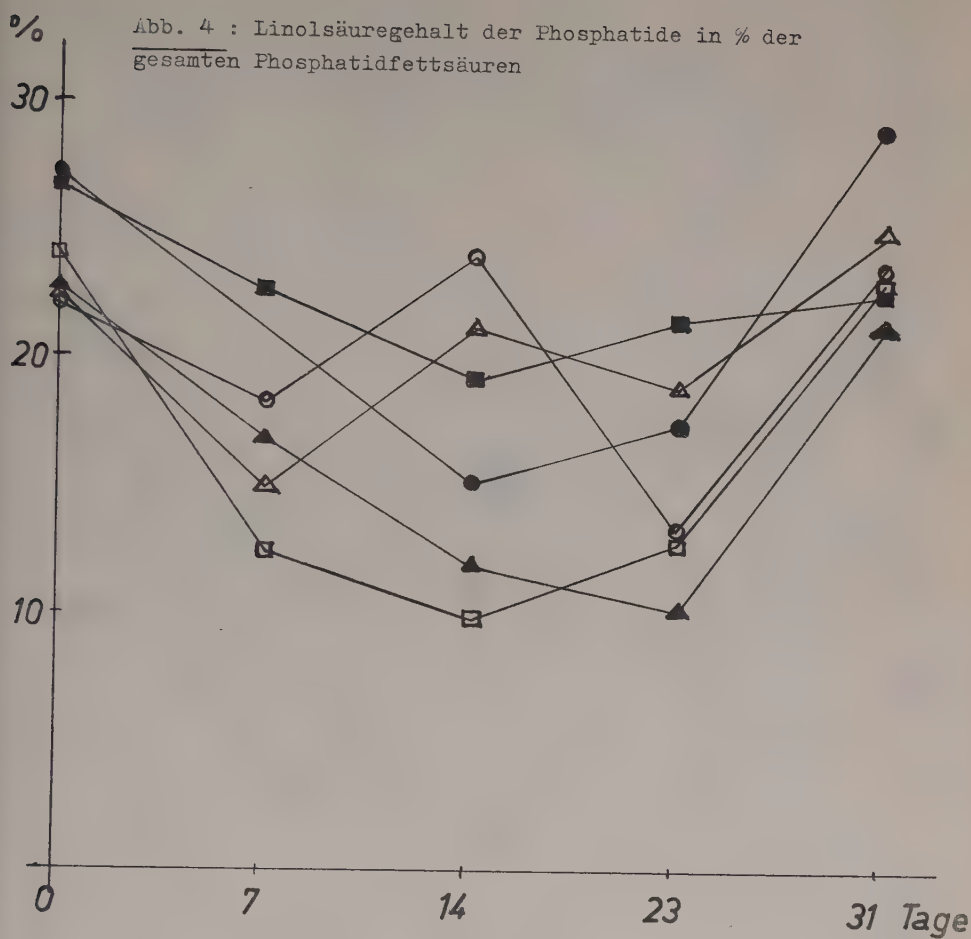


Abb. 5: Linolsäuregehalt der Triglyceride in % der
gesamten Triglyceridfettsäuren

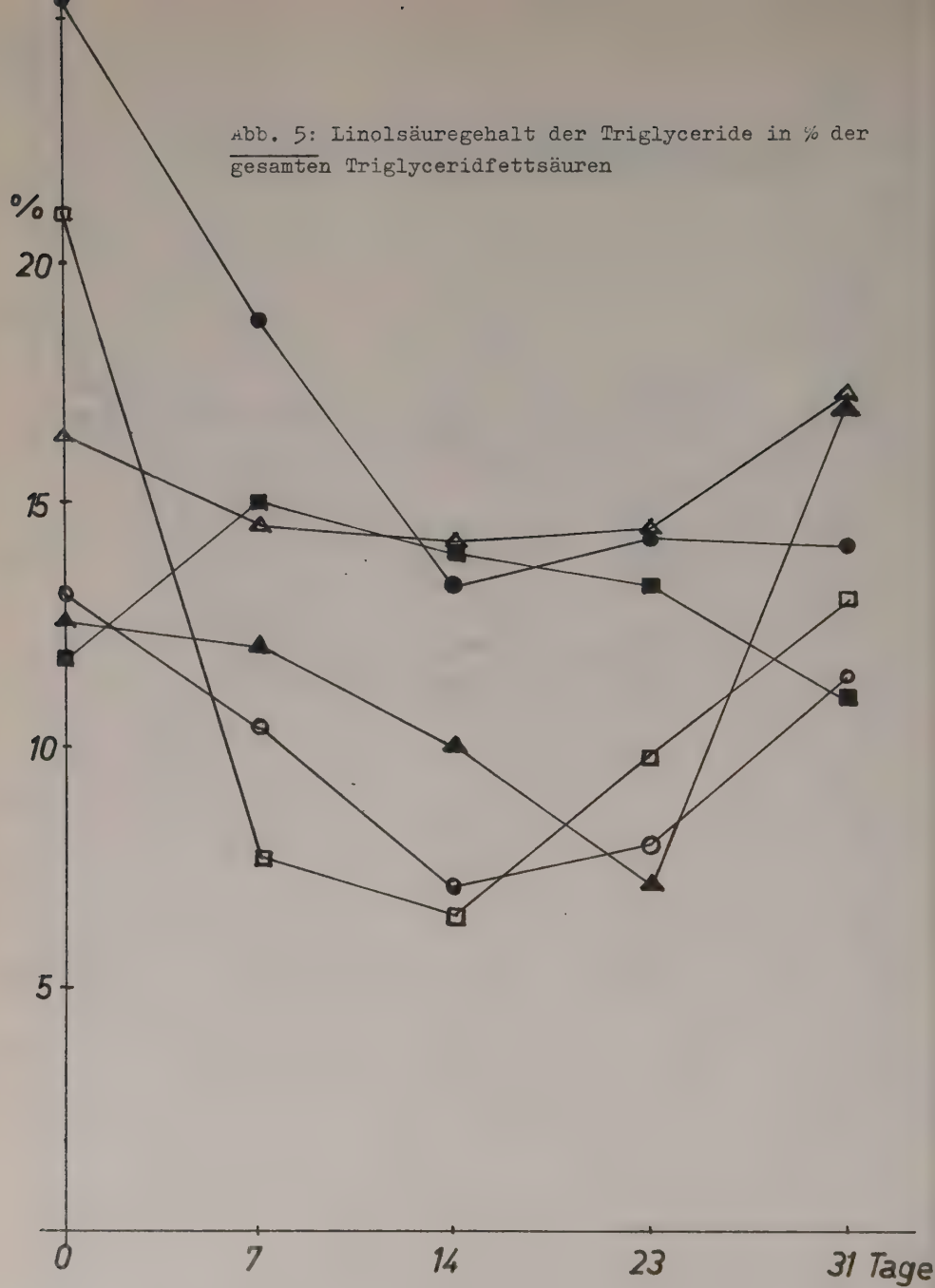
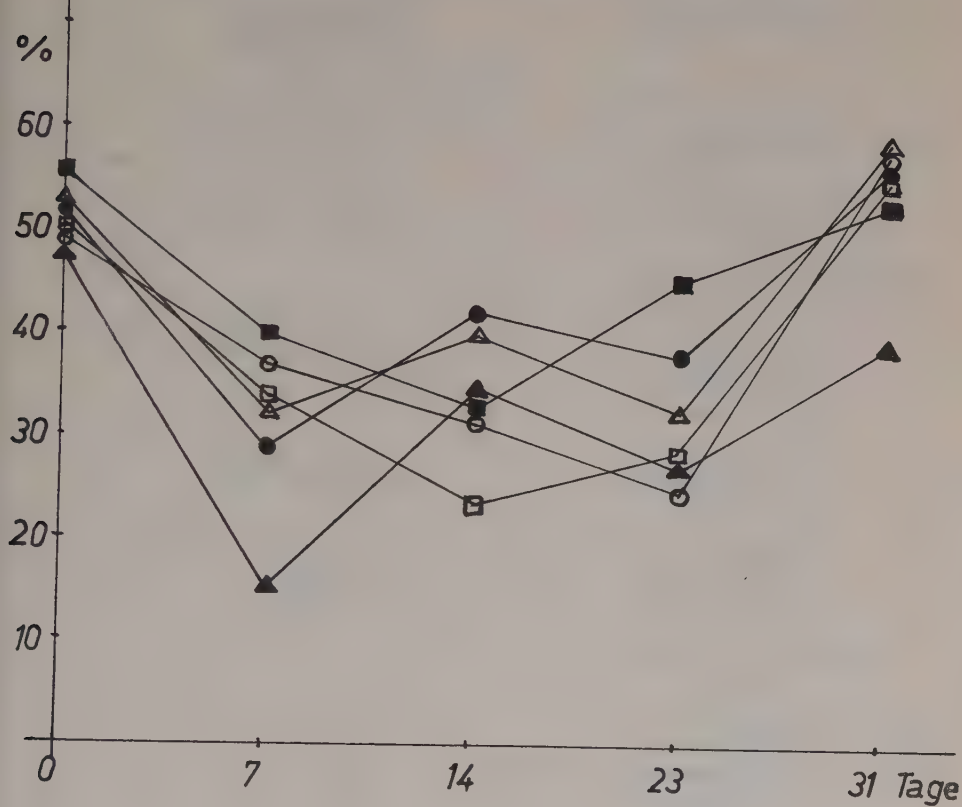


Abb. 6: Linolsäuregehalt der Cholesterinester in % der gesamten Cholesterinester-Fettsäuren



Literaturverzeichnis

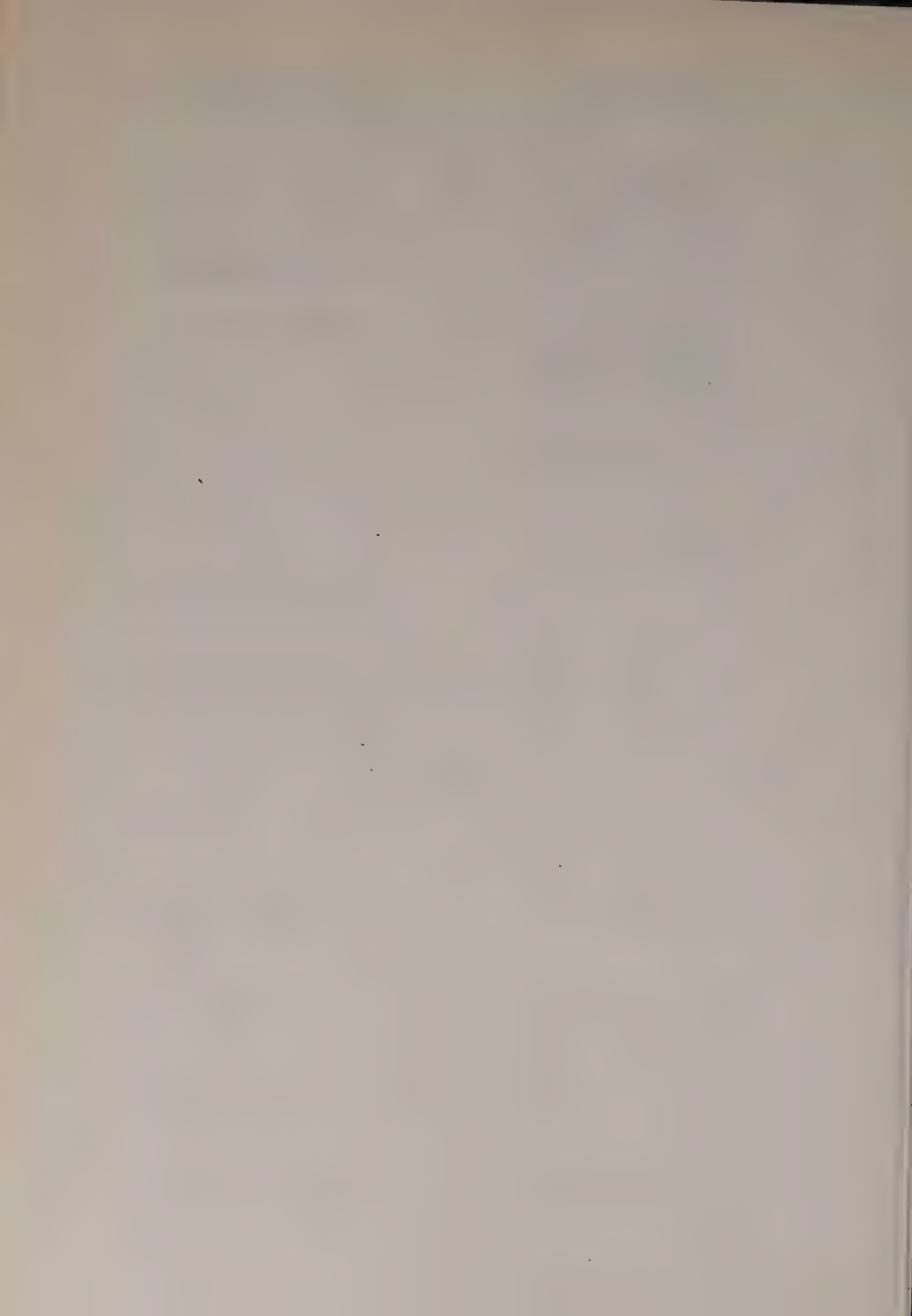
=====

- 1) Burr, G.C. and J. Biol. Chem.
M.M. Burr 82, 345 (1929)
- 2) Holmann, R.T. Nutr. Rev.
16,33 (1958)
- 3) Wiese, H.F. and Fed. Proc.
A.E. Hansen 18,551 (1959)
- 4) Rose and J. Lipid Res.
Oaklander 6,428 (1965)
- 5) Zak, B., Am. J. Clin.
R.C. Dickenmann, Path. 24,1307 (1954)
E.G. White,
H. Burnett,
P.J. Cherney
- 6) Zöllner, N. und Klin. Wschr.
G. Wolfram 40,267 (1962)
- 7) Hansen, A.E., J. Nutrit. 66,565
M.E. Haggard, (1958)
A.N. Boelsche
K.J. Adam and
H.F. Wiese
- 8) Hansen, A.E. Pediatrics 31
H.F. Wiese, A.N. Boelsche, (suppl, part II)
M.E. Haggard, D.J. Adam 171 (1963)
an H. Davis
- 9) Holman, R.T- J. Nutr. 70,405 (1960)
- 10) Hagermann D.D. Physiol. Rev.
and C.E. Villee 40,313 (1960)
- 11) Johnston, P.V. Proc. Soc. Exper.
O.C. Johnson and Biol. Med. (N.Y.)
F.A. Kummerow 96,760 (1957)

- 12) Hirsch J. and Goldrich, R.B. J. Clin. Invest.
43,1776 (1964)
- 13) Siperstein, M.D. Amer. J. Med.
26,685 (1963)
- 14) Hirsch, J.,J.W. Amer. J. Clin.
Faranhar, E.H. Nutr. 8,499 (1960)
Ahrens jr., M.L.
Peterson and W.Stoffel
- 15) Ahrens E.H. jr., and In: "Biochemical Problems
N. Spritz of Lipids"
B.B.A. Library
Vol. 1, S. 304
Elsevier Publ.Co. Amsterdam -
London - N.Y.; (1963)
- 16) Fairhurst, B.J. Amer. J. Clin. Nutr.
and C. Waterhouse 13,92 (1963)
- 17) Macdonald, J. Clin. Sci.
and Braithwaite 27,23 (1964)
- 18) Zöllner, N., Z. ges. exp. Med.
G. Wolfram und 140,24 (1966)
W. Londong
- 19) Maaledj R. Diss. Uni München 1968
- 20) Kühnau Joachim Thannhäusers Lehrbuch des
Stoffwechsels und der Stoff-
wechselkrankheiten
- 21) Ahrens, E.H. jr., Amer. J. Clin.
V.P. Dole and Nutr. 2,336 (1954)
D.H. Blankenhorn
- 22) Sperry W.M. In: "Methods of Biochemical
Analyses"
Vol. 2 S 83;
Interscience Publishers
New-York-London (1955)

- 23) Barlett, G.R. J. Biol. Chem.
234,466 (1959)
- 24) Stahl, E. "Dünnschichtchromatographie"
Springer-Verlag-Berlin-Göttingen-Heidelberg, (1959)
- 25) Eberhagen, D. "Gaschromatographische Untersuchungen"
In: Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut.
Herausgeg. von N.Zöllner und D.Eberhagen; S 103.
Springerverlag Berlin-Göttingen-Heidelberg. (1965)
- 26) Dole V.P., A.T. James J. Clin. Invest.
38,1544 (1959)
- 27) James, A.T. and Biochem. J.
A.J.P. Martin 50,679 (1952)
- 28) Horning, E.C. J. Lipid Res.
E.H. Ahrens jr., 5,20 (1964)
S.R. Lipski, P.A.
Turner, and W.H. Goldwater
- 29) Keys, H. and Anderson J.T. Metabolism.
14,759 (1965)
- 30) Hill, R. Webster, L. Lipid Res.
Linazosoro, J.M. 1,150 (1960)
and Chaikoff, Y.L.
- 31) Wintz, Ch. Arch. Biochem.Biophys.
Graff,J., Seedman, D.A. 108,576 (1964)
- 32) Anderson, J.T., Keys, A. J.Nutr.
Grande, F., Matsumoto, Y. 79,349 (1963)
- 33) Shamma'A, A. Am.J.Clin.Nutr.
and Al-Khalidi, U. 13,194 (1963)

- 34) Macdenald, J. Am.J.Clin.Nutr.
20,185 (1967)
- 35) Wichman, M.Z., Am.J.Clin.Nutr.
Sweedy, Ch. and R.E.Olsen 20,1057 (1967)
- 36) Holman, R.T. J.Am.Med.Ass.
178,930 (1961)
- 37) Wiese, H.F. J. Nutr. 66,345
Hansen, H.E. and (1958)
Adam D.J.



Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Möglichkeit,
an der Medizinischen Poliklinik der Universität München
meine Experimente durchführen zu können.

Besonders möchte ich Herrn Professor Dr. N. Zöllner für das
Thema meiner Arbeit und seine hilfsbereite, tatkräftige
Unterstützung danken.

LEBENS LAUF

Ich, Lothar Emil Musselmann, wurde am 18. November 1943 als Sohn von Heinz und Veronika Musselmann in Wels/Österreich geboren. Nach Kriegsende übernahm mein Vater im Auftrag meines Onkels die Führung des großelterlichen Gutshofes Hygstetten bei Lauingen an der Donau. Hier besuchte ich im benachbarten Gundremmingen von 1949 an die Volksschule.

1954 übersiedelte unsere Familie nach Oberskirchen bei Landshut in Niederbayern, wo mein Vater einen eigenen landwirtschaftlichen Betrieb übernommen hatte. Von hier aus besuchte ich noch für ein weiteres Jahr die Volksschule in Landshut und wechselte dann 1955 auf die landshuter Oberrealschule über.

Wegen finanzieller Schwierigkeiten mußte mein Vater den Hof in Niederbayern 1959 verkaufen um zwei Jahre später ein kleines Anwesen in Oberreit bei Feldkirch zu erwerben. Während der Übergangszeit bewohnten wir in Landshut ein Einfamilienhaus.

Von Oberreit aus besuchte ich in Rosenheim die Oberrealschule bis zum Abitur im Jahre 1964. Noch im selben Jahr schrieb ich mich an der Universität München für das Medizinstudium ein. Nach zwei Semestern bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach drei weiteren Semestern die ärztliche Vorprüfung und schloß am 18. 6. 1970 mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

